

蛇床子素滴丸制备工艺及溶出度研究

张季,严春临,王新彩,王树,薛贵平
(河北北方学院药理学系,河北 张家口 075000)

[摘要] 目的:确立蛇床子素滴丸的最佳成型工艺,并对其进行溶出度考察。方法:以滴丸的外观、圆整度、丸重变异系数、溶散时限作为评价指标对蛇床子素与基质的配比、滴制的温度、滴距、滴速进行考察,并在单因素试验的基础上采用正交试验对上述因素进行优选。结果:在基质 PEG3000:PEG6000 为 6:1,基质与蛇床子素的配比为 6:1,滴制温度为 60℃,滴速为 12 d·min⁻¹,滴距为 20cm 时,滴丸成型性最好。结论:该工艺简便、可行,评价指标可靠、合理,符合 2005 年版《中国药典》对滴丸制剂的要求,所得滴丸溶出度良好。

[关键词] 蛇床子素;滴丸;正交试验;工艺研究

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)06-0041-04

Study on Preparation of Osthole Dropping Pills and Its Dissolution

ZHANG Ji, YAN Chun-lin, WANG Xin-cai, WANG Shu, XUE Gui-ping
(Pharmaceutical Department of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

[Abstract] Objective: To establish the optimum preparation process and investigate its dissolution of Osthole dropping pills. Method: The proportion of osthole to matrix, processing temperature, drops distance and drops speed on the basis of the preliminary experiments were investigated with the spherical degree, the weight coefficient of variation, dissolved casual time and appearance evaluation of the dropping pills as the scoring indexes, and ultraviolet measuring technology was used to study its dissolution. Result: The optimal conditions were that proportion of matrix to osthole was 6:1, matrix PEG3000:PEG6000 was 6:1, processing temperature was at 60℃, drops rate at 12 d·min⁻¹ and 20cm distance above liquid level. Conclusion: The preparation method is simple, convenient and can be controlled easily. It is also consistent with the items on pills preparation requirements in Ch. P (2005). The dissolution of products is good.

[Key words] osthole; dropping pill; orthogonal test; technical study

蛇床子素(osthol, Ost)是中药蛇床子 *Cilium monmieri* (L) cuss 的主要有效成分之一,蛇床子素具温肾壮阳、祛风散痛、杀虫止痛之功效。临床上以外用为主,多用于治疗外科、妇科、皮肤等疾病。近几年蛇床子素的药理作用研究不断深入,发现其具有改善学习记忆和抗衰老作用,引起了广泛的关注。但由于蛇床子素在水中难溶,影响了疗效的发挥。本试验将蛇床子素制成滴丸,填充目前临床的

空白^[1]。

滴丸不仅具有制备设备简单、操作方便、工艺周期短、生产效率高、质量稳定、剂量准确的优点,而且用固体分散技术制备的滴丸可使药物在基质内以分子状均匀分散,形成固体溶液,载药量高,可舌下给药,避免首关消除,具有吸收迅速、生物利用度高等特点^[2-3]。本试验将 Ost 用固体分散技术制成滴丸,可加快药物的溶散时限,改善其口感,更好地发挥药效,提高其生物利用度。

1 材料

752 型紫外分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);D-800 智能药物溶出仪:天津市天大天发

[收稿日期] 20101110(007)

[第一作者] 张季,硕士,讲师,从事中药制剂与药效学研究,
Tel:18931316003, E-mail: zhangjizhi@126.com

科技有限公司);滴丸机(河北北方学院药学系自制,滴丸直径 2.5~5.0 mm,滴丸质量 5~50 mg,滴缸容量 0.5 L);LB-2D 型崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);JBZ-14H 型磁力搅拌器(上海大普仪器有限公司);螺旋测微器(北京第二量具厂)。

蛇床子素对照品(中国药品生物制品检定所制备,批号 110822-200406,含量 99.4%);蛇床子素(西安天本生物技术有限公司,批号 TBC100225,含量 98.42%);聚乙二醇 4000(PEG4000,天津市永大化学试剂开发中心);聚乙二醇 6000(PEG6000,天津市博迪化工有限公司);石油醚(天津北方天医化学试剂厂);液体石蜡(天津市科密欧化学试剂开发中心);甘油(天津基准化学试剂有限公司);蛋白糖(北京凤礼精求商贸有限责任公司)。

2 方法与结果

2.1 蛇床子素滴丸制备工艺 称取基质(PEG4000 或 PEG6000)适量,置于烧杯中水浴加热至 80℃,搅拌使熔融。按处方比例加入蛇床子素、甘油适量,不断搅拌至融合均匀。滴制前作好滴丸机准备以及冷凝装置准备,调整好滴距,然后从滴罐上部的加料口处加入药液,保温 5 min。待冷凝温度、药液温度等达到制备条件时,进行滴制。滴制完毕后倒出冷凝剂,收集滴丸,用石油醚洗去滴丸表面的冷凝剂,即得蛇床子素滴丸。

2.2 单因素试验

2.2.1 基质种类及其配比选择 蛇床子素难溶于水,应选用水溶性的基质来研制滴丸;而聚乙二醇类基质具有较低的熔点,良好的分散力和较大的凝聚力,本实验采用这类基质中的 PEG4000 和 PEG6000 进行研究。以基质种类及其配比设计空白试验方案,以滴丸成型效果作为判定指标;滴制时其他条件均为滴制温度为 70℃,滴距为 10 cm,滴速为 6 滴/min,结果见表 1。

由表 1 可知,当 PEG4000 与 PEG6000 按比例为 1:1,3:1,6:1 时制得的滴丸外观较好,因此选择上述配比作为正交试验中的 A 因素水平。

2.2.2 主药与基质配比的筛选 以 PEG4000 与 PEG6000 为 6:1 的比例为基质来选择主药与基质的配比,当主药与基质的比例大于 1:3 时,主药含量过高滴丸的成型性差,当主药与基质的比例小于 1:9 时滴丸成型性较好,但滴丸载药量低,临床应用时患

者的顺应性差,因此选用主药与基质比为 1:3,1:6,1:9 进行试验,考察滴丸成型性。结果见表 2。

表 1 基质种类及对比对滴丸成型效果的影响

基质种类及对比	滴丸成型效果
单用 PEG6000	呈扁平状
PEG4000 - PEG6000 (1:6)	有拖尾
PEG4000 - PEG6000 (1:3)	个别有拖尾、呈扁平状
PEG4000 - PEG6000 (1:1)	略有拖尾
PEG4000 - PEG6000 (3:1)	略有拖尾
PEG4000 - PEG6000 (6:1)	成型性较好,色泽均匀
单用 PEG3000	成型性较好,但颜色偏暗

表 2 主药与基质配比筛选结果

No.	药物 - 基质的比	结果
1	1:3	化料困难,料液黏稠,流动性不好
2	1:6	化料易,料液性质适宜,成型性良好
3	1:9	化料易,料液性质适宜,成型性良好

结果表明(表 2),当药物与基质的比例为 1:6 和 1:9 时滴丸的成型性良好,料液性质适宜,从载药量分析,以载药量大者为佳,因此按照主药与基质按 1:6 的比例进行实验。

2.2.3 滴速的选择 滴速过大,滴丸易发生黏连,本试验是采用自制滴丸装置,滴速过大也不易控制,而滴速太小,则影响产率,因此确定滴速范围 5~25 滴/min。

2.2.4 滴距的选择 滴距过大,液滴会因重力作用被跌散而产生细粒,滴距过小,不易成球形,因此确定滴距范围 8~25 cm。

2.3 正交设计优选

2.3.1 因素水平选择 除了基质与冷凝剂的种类以外,滴丸的成形还与其他因素有关。本试验选择基质配比、温度、滴速、滴距为主要因素,按 $L_9(3^4)$ 进行正交试验。因素水平详见表 3。正交试验设计及结果见表 4。

表 3 蛇床子素滴丸制备因素水平

水平 A (PEG4000 - PEG6000)		B 温度 /℃	C 滴速 滴/min	D 滴距 /cm
1	1:1	80	6	10
2	3:1	70	12	15
3	6:1	60	20	20

2.3.2 考察指标 本试验以滴丸圆整度、丸重变异

系数、溶散时限、外观为考察指标,优选试验条件。滴丸的圆整度 = 滴丸的短径/长径 × 100% ; 丸重变异系数 = 滴丸的标准偏差/滴丸的丸重平均值 × 100% ; 溶散时限参考 2005 年版《中国药典》方法进行测定^[5] ; 根据外观 (滴丸的硬度、色泽、有无拖尾)

进行打分,满分为 10 分,按硬度由软至硬分为 1 ~ 3 分,色泽由浅至深分为 1 ~ 4 分,拖尾情况由有到无分为 1 ~ 3 分,方法如下:取 20 粒滴丸平放在白纸上,经 3 人评分后,取平均值,总分越大外观越好。

表 4 L₉ (3⁴) 正交试验设计及结果 (n = 3)

No.		A	B	C	D	外观	圆整度/%	丸重变异 系数/%	溶散时限 /min
1		1	1	1	1	7	97.00	9.49	7.02
2		1	2	2	2	8	97.56	3.16	7.73
3		1	3	3	3	8	97.45	5.47	6.83
4		2	1	2	3	8	98.00	4.32	6.40
5		2	2	3	1	8	98.32	10.7	6.85
6		2	3	1	2	8	98.11	6.39	6.87
7		3	1	3	2	9	98.56	7.08	6.78
8		3	2	1	3	9	98.15	2.23	7.08
9		3	3	2	1	8	97.43	2.61	6.80
丸重 变异 系数	K ₁	2.01	2.32	2.01	2.53				
	K ₂	2.38	1.79	1.12	1.85				
	K ₃	1.32	1.61	2.58	1.33				
	R	1.06	0.71	1.46	1.20				
溶散 时限	K ₁	2.40	2.24	2.33	2.29				
	K ₂	2.23	2.41	2.33	2.38				
	K ₃	2.29	2.28	2.27	2.26				
	R	0.17	0.16	0.06	0.12				

极差分析结果反映各因素对滴丸丸重的影响因素主次顺序 C > D > A > B , 得出最佳工艺组合 A₃B₃C₂D₃ ; 对溶散时限的影响因素主次顺序 A > B > D > C , 可得出最佳工艺组合 A₂B₁C₃D₃ 。 由于 Ost 滴丸的溶散时限很短,在 6 min 左右,小于《中国药典》规定的时间,所以把丸重变异系数作为第一指标,最终确定基质 PEG4000 - PEG6000 为 6 : 1 , 基质与蛇床子素的配比为 6 : 1 , 滴制温度 60 ℃ , 滴速 12 滴/min,滴距为 20 cm 为蛇床子素滴丸的最佳制备工艺。

2.4 统计学处理 利用正交设计助手 II v3.1 软件对数据进行处理。

2.5 验证试验 按最佳滴制工艺制备 3 批滴丸,依据《中国药典》2005 年版一部规定,对样品丸重差异、溶散时限及圆整度进行检查,结果见表 5。

由表 5 可知,按最佳工艺制备的 3 批滴丸均符

表 5 蛇床子素滴丸制备工艺验证试验结果

批号	圆整度/%	丸重差异/%		溶散时限/min
20100511	97.89	+8.16	-5.83	6.03
20100512	97.01	+9.73	-6.87	6.10
20100513	98.45	+7.18	-6.29	6.00

合 2005 年版《中国药典》“滴丸”项下的有关要求,表明此工艺合理可行。

2.6 溶出度考察

2.6.1 吸收波长的选择 参考文献[6]方法以无水乙醇为空白,5.0 mg · L⁻¹ 蛇床子素无水乙醇溶液在 200 ~ 400 nm 进行紫外扫描,另取空白辅料溶液在 200 ~ 400 nm 进行紫外扫描。结果见图 1,蛇床子素在 322 nm 的波长处有吸收峰,可作为含量测定的依据,而空白辅料溶液在此波长无吸收。

2.6.2 标准曲线的制备 精密称取蛇床子素标准

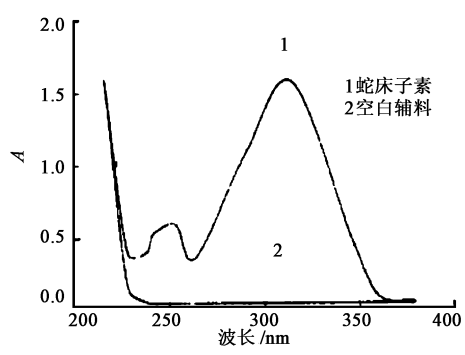


图 1 蛇床子素及空白辅料的紫外光谱图

品 25 mg 于 25 mL 量瓶中,用无水乙醇溶液定容,摇匀得标准溶液。精密量取标准溶液 0.1,0.5,1.0,1.5,2.0,2.5 mL 至 100 mL 量瓶中,加无水乙醇溶液至刻度,在 322 nm 波长处测定吸收度,得到标准曲线方程 $A = 0.078C + 0.018$ ($r = 0.9989$),蛇床子素在 1 ~ 25 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性关系良好。

2.6.3 溶出度测定 溶出度的测定按照《中国药典》2005 年版一部附录溶出度测定项下的方法进行测定^[5]。以含 0.2% 十二烷基硫酸钠的人工胃液作溶出介质,维持温度 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$,转速 $(100 \pm 1) \text{ r/min}$,每隔一定时间取样 10 mL(同时补加预温好的同体积的空白介质),经 0.45 μm 的微孔滤膜过滤后,取续滤液 1 mL 于 10 mL 量瓶中,无水乙醇定容,以无水乙醇为空白溶液,在 322 nm 波长处测蛇床子素的吸光度。再按标准曲线计算药物的累积释放量。结果见图 2,结果表明滴丸体外溶出明显加快,75 min 内滴丸累积释放量达到 95%,而蛇床子素对照品 90 min 累积释放量只有 75%。

3 讨论

在滴制过程中,冷却剂温度低,滴丸凝固迅速,难以排出滴丸中的气泡,圆整度较差,易拖尾;若温度过高,则滴丸凝固较慢,易黏连;本试验中采用梯度冷却,上部局部采用稍高温度 $(20^\circ\text{C}$ 左右),让滴丸尽可能排出气泡,下部采用冰水浴,滴丸会较快凝

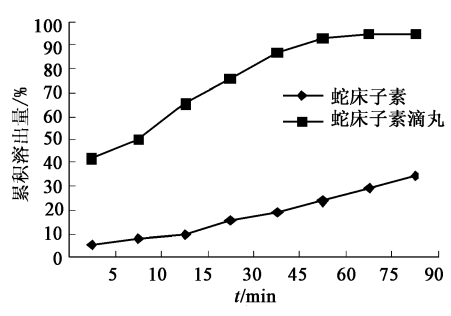


图 2 蛇床子素及其滴丸累积溶出曲线

固,保证滴丸无气泡,丸形圆整,表面光滑,有光泽。

蛇床子素味辛辣,在滴丸制备过程中加入蛋白糖进行调味,减少其对口腔黏膜的刺激,改善患者的顺应性。

研究表明,在 200 ~ 400 nm 蛇床子素在 322 nm 处有最大吸收,且空白辅料在此范围内无吸收,故选择 322 nm 的波长做为蛇床子素滴丸的测定波长;该测定方法稳定、准确、简便,可以作为蛇床子素滴丸的质量控制方法,为工业化生产新药蛇床子素滴丸奠定了一定的基础。

[参考文献]

[1] 马玉明. 蛇床子素的药理进展及剂型开发[J]. 中国现代药物应用. 2008,2(15):112.
[2] 崔福德. 药剂学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:156.
[3] 李军,孙殿甲,马桂芝. 红军景天滴丸的制备工艺研究[J]. 新疆医科大学学报,2006,29(11):1050.
[4] 李春花,闫艳丽,宋晓宇,等. 正交试验法优选芍药甘草滴丸成型工艺[J]. 中草药,2005,26(3):267.
[5] 中国药典. 一部[S]. 2005:244.
[6] 张立坚,李宝红,庄海旗,等. 蛇床子素-聚乙二醇 6000 固体分散体中蛇床子素含量的测定[J]. 广东医学院学报,2004,22(4):418.

[责任编辑 全燕]